

## 乳がんの疫学

著者	南 優子
雑誌名	東北大学医学部保健学科紀要
巻	16
号	1
ページ	1-8
発行年	2007-01-31
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/40466">http://hdl.handle.net/10097/40466</a>

## 乳がんの疫学

南 優子

東北大学医学部保健学科 看護学専攻地域保健看護学講座

## Epidemiology of Breast Cancer

Yuko MINAMI

*Department of Nursing, School of Health Sciences, Tohoku University*

Key words: Breast cancer, Epidemiology, Risk factor, Trend

During recent decades, breast cancer incidence has been increasing in Japan. Epidemiological studies have clarified the trend in breast cancer incidence and identified risk factors for breast cancer. Established risk factors for breast cancer include early age at menarche, late age at first birth, low parity, postmenopausal obesity, family history of breast cancer, and history of benign breast disease. Breast-feeding and physical activity may also be associated with breast cancer risk. Detailed analyses have shown that the trend in breast cancer incidence in Japan might be explained by the change in prevalence of women with the above risk factors. These epidemiological findings have provided important information for elucidating disease mechanisms of cancer in other research fields. However, recently, epidemiologists themselves are also interested in disease mechanisms such as genetic factors that influence breast cancer risk. Although monitoring of cancer incidence and identification of risk factors remain to be the most important tasks in epidemiology, a new research category of molecular epidemiology is emerging, which focuses on gene-environment interactions.

### はじめに

私が疫学の勉強を始めた約 20 年前、大学内はもちろん医学関係者の間においても、「疫学」という言葉を聞く機会はほとんどなかった。昨今、「臨床疫学」「Evidence-based medicine」等、疫学方法論を必要とする分野への関心が高まっているが、当時は想像もできなかったことである。この関心の高まりは、疫学に携わってきた者としては大変心強いことであるが、言葉だけが一人歩きし、疫学が正しく理解されているのか心配な面もある。本稿では、まず、疫学の一般的な定義や原則を述

べ、その後に、これまでの乳がんの疫学研究を概説する。最後に、今後の研究の方向について述べる。

### 疫学とは何か：疫学の定義と原則

私が理解している疫学は方法論であって、本来、特定の器官や臓器を対象とする学問ではない。そのため疫学をひとことで説明するのは大変難しいが、疫学の定義として以下の国際疫学会によるものがしばしば引用される<sup>1)</sup>。

「疫学とは、特定の人口集団において、健康に関連する状態または健康事象の分布およびその規定

因子を明らかにして、健康問題の解決に役立てようとする学問」

この定義からも推し量ることができるが、疫学では次のことを暗黙の了解事項としている。

- (1) 疫学は、メカニズム解明を目標としない。疫学は、他の研究分野へメカニズム解明のための重要な情報を提供する。
- (2) 疫学では、メカニズムよりも、人(動物ではない)の疾病分布の規定因子を重視する。規定因子は、疾病と有意な関連を有する要因であって、リスクファクターに相当する。

疫学研究を進めていく一般的な手順は、疫学の定義にも述べられているとおり、① まず記述疫学によって健康に関連する状態または健康事象の分布を調べ、これをもとに規定因子(リスクファクター)に関する仮説をたてる。② 次に、分析疫学により仮説を検証する。③ 最後に、因果関係を明確にするために介入研究を行い、仮説検証結果を健康問題の解決に役立てる、である。

### 乳がんの疫学

上に述べた疫学の定義と原則に沿ってこれまでの「乳がんの疫学研究」を振り返り、それぞれの研究結果のがん研究における位置付けを考えてみる。尚、乳がんは主として女性に発生する疾患であるので、これ以降はすべて女性乳がんに限定して話を進める。

#### 乳がんの記述疫学

記述疫学では、人、場所、時間の要素を組み合わせ乳がんの分布、すなわち罹患率を記述していく。宮城県には幸いなことに地域がん登録データが蓄積されており、このデータからがん罹患率の推移を知ることができる。

宮城県地域がん登録による部位別罹患率をみると、乳がんは、近年増加傾向にあり、1993-1997年には胃癌を抜いて第1位となった(図1)<sup>2)</sup>。各地の地域がん登録データ全体をまとめた全国罹患率でも、宮城県同様、乳がんが第1位である<sup>3)</sup>。この全国集計によると、1998年の全国の乳がん罹患数は

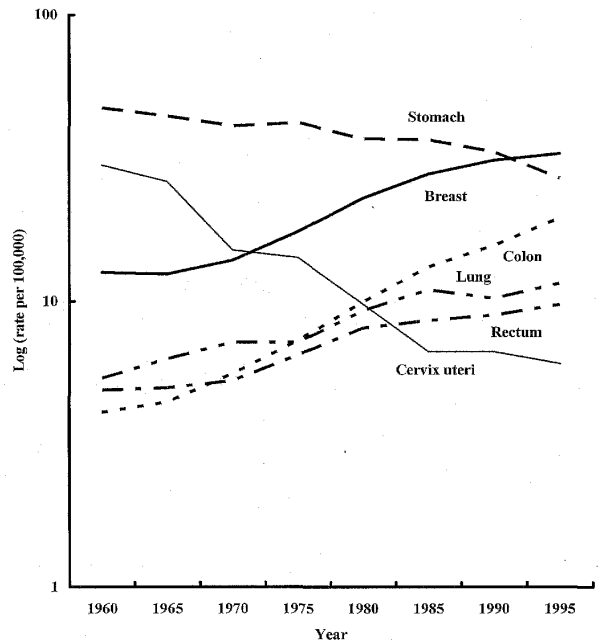


図1. 部位別がん年齢調整罹患率の推移(宮城、女、基準人口は世界人口)

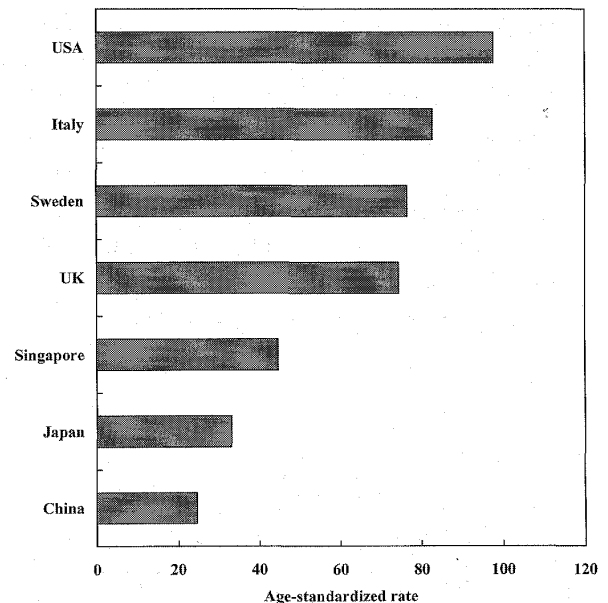


図2. 各国の乳がん年齢調整罹患率(1993-1997, 基準人口は世界人口)

33,676人であり、女性の全癌罹患数の15.8%を占めている<sup>4)</sup>。しかしながら、1993-1997の全国乳がん罹患率を他の国と比較すると、欧米に比べかなり低く、アメリカの約3分の1である(図2)<sup>5)</sup>。また、年齢階級別乳がん罹患率(図3)をみると、日

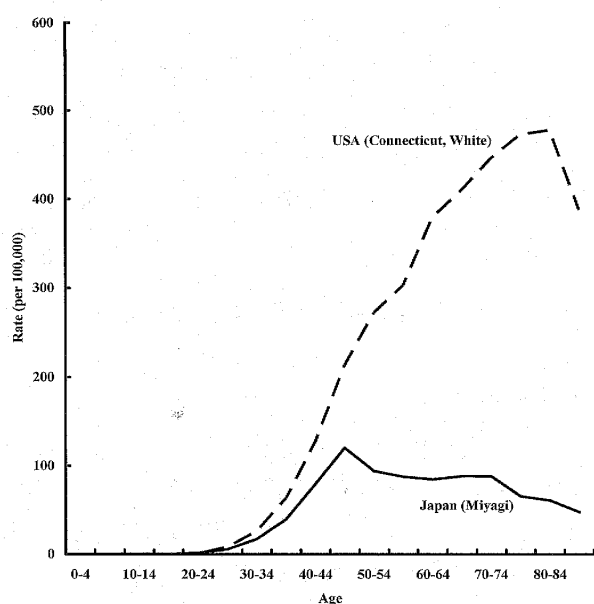


図3. 年齢階級別乳がん罹患率（日本とアメリカ，1993-1997）

本（宮城）では、45-49歳の閉経期周辺にピークがあり、その後、年齢とともに低下する傾向がある。一方、アメリカでは閉経期に若干増加傾向が鈍化するが、日本のような低下傾向は見られない<sup>5)</sup>。

これら乳がんの記述疫学的特徴は、リスクファクターに関する仮説設定のため極めて重要である。例えば、近年の乳がん罹患率増加は、背後に特定の環境要因やライフスタイル要因が存在することを示唆している。さらに、年齢階級別乳がん罹患率における閉経期の特徴的な分布カーブは、Clemmesen's hook phenomenon<sup>6)</sup>として知られており、女性ホルモン変動と乳がん罹患との関連を伺わせる所見である。また、罹患率の国際比較は、欧米のライフスタイルや社会環境が乳がん罹患リスクと関連のあることを示唆している。

### 乳がんの分析疫学

分析疫学では、記述疫学結果から仮説として提示された規定因子（リスクファクター）を評価していく。分析疫学の主な手法は、コホート研究・症例対照研究の2つで、評価指標として相対危険度・オッズ比が用いられる。研究途上においては、規定因子は曝露要因として扱われる。これらの研究手法で曝露要因とがんリスクとの有意な関連が認められた場合、この関連が因果関係と言えるか

どうかを判定基準等と照合しながらさらに検討していく。実際には、分析疫学研究のみで因果関係を証明するのは困難であるが、判定基準としてA.B. Hillによる9項目がよく知られている<sup>7)</sup>。

乳がんでは、記述疫学にも示したように、規定因子に関する仮説として女性ホルモン関連要因がしばしば取り上げられ、分析疫学研究でも、これらの要因と乳がん罹患との関連が検証されてきた。以下に、「妊娠・出産を含む生活歴・ライフスタイルに関する要因」を中心に乳がんのリスクファクターを示し、さらに、分析疫学研究結果が乳がん研究全体にどのような影響を与えてきたかを考察する。

表1に、世界各国でのこれまでの研究によってリスクファクターとしてほぼ確定されているもの、及び関連の可能性のあるものを示す<sup>8)</sup>。疫学研究結果は実施地域によりしばしば異なることがあるが、これは、仮説要因（仮説規定因子）の分布が地域によって異なることによると考えられる。そのため、ここでは、筆者自身の研究も含め、主として日本での研究結果を紹介しながら話を進め

表1. 乳がんのリスクファクター

リスクファクター	リスクの方向
確定されたもの	
初潮年齢が早い	↑
初産年齢が遅い	↑
出産歴なし	↑
閉経年齢が遅い	↑
閉経後のホルモン療法	↑
（閉経後の）肥満	↑
高身長	↑
乳がん家族歴	↑
良性乳腺疾患の既往	↑
関連の可能性のあるもの	
経口避妊薬の使用	↑
授乳	↓
飲酒	↑
運動習慣	↓

↑：上げる，↓：下げる  
（文献8による）

る。

## 1. 妊娠・出産に関するリスクファクター

表1に示した妊娠・出産に関するリスクファクターは、日本の場合、ほとんどが症例対照研究によるものである。コホート研究は今のところ1件のみである<sup>9)</sup>。このうち、初潮年齢、初産年齢、出産回数、閉経年齢については、8つの症例対照研究の結果をまとめたメタアナリシスが行なわれており、各因子と乳がん罹患リスクとの関連の大きさが推計されている<sup>10)</sup>。授乳については、近年、乳がん罹患との関連が注目されており<sup>11)12)</sup>、筆者らも関心のある領域である<sup>13)</sup>。しかしながら、授乳期間についての研究が未だ不十分であり、リスクの大きさの正確な評価は今後の課題である。一方、直接の女性ホルモン作用として経口避妊薬使用や閉経前後のホルモン補充療法があり、日本でもこれらへの関心が高まりつつある。しかしながら、日本は欧米に比べて該当する集団が未だ小さく<sup>14)</sup>、現時点では、外因性女性ホルモン剤と乳がん罹患リスクに関する知見はほとんどない。

乳がん罹患率を年齢階級別に見ると、記述疫学から明らかなように、日本人では45-49歳の閉経期周辺にピークがあり、この年齢を境に閉経前後の乳がんを区別することができる。筆者らが行なった49歳以下(若年群)と50歳以上(高年群)の2群に分けた症例対照研究では、「出産歴がない、あるいは少ない」、「初産年齢が遅い」は、若年群に比べて高年群で乳がん罹患リスクとの関連がより明瞭であった<sup>13)</sup>。これは、妊娠・出産に関する要因と乳がん罹患リスクとの関連の大きさが、閉経や年齢によって異なる可能性があることを示唆している。尚、年齢階級別乳がん罹患率のカーブが日本とアメリカで大きく異なる(図3)ことについては、米国のPikeらが、月経・出産など女性特有のライフイベントと乳腺組織年齢“breast tissue ageing”との関連を説明するモデルを導入し、閉経期周辺のホルモン動態や閉経後の肥満が罹患率カーブの日米差を一部説明するのではないかとしている<sup>15)</sup>。

このように妊娠・出産に関するリスクファク

ターとPikeモデルは、女性ホルモン変動と乳がん罹患との関連を示唆している。女性ホルモンと乳がんメカニズムとの関連は、臨床・基礎を問わず、現在の乳がん研究の主要テーマとなっており、乳がんの分析疫学研究結果はメカニズム研究に一定の根拠を与えるものと思われる。

## 2. 体格や運動習慣に関する リスクファクター

肥満が閉経後乳がん罹患リスクを高めることがいくつかの研究で示されている<sup>16)17)</sup>。このリスク上昇は、閉経後女性では脂肪組織が主なエストロゲン産生場であり、かつ、肥満女性ではsex hormone-binding globulinが低値となるため、結果的に、エストロゲンレベルが高くなることによると考えられている。また、最近の研究では、若年期から中年期に至るまでの体重増加と乳がん罹患リスクとの関連も示されており、体重増加の時期も重要なリスクファクター関連要因であるかもしれない<sup>18)</sup>。

高身長と乳がん罹患リスクとの関連は欧米ではほぼ確定したものであるが、日本では、まだ、一致した見解は得られていない。いくつかの研究で欧米と同様の傾向が示されているが、肥満度に比べ身長に関する研究は少ないようである<sup>18)19)</sup>。また、乳がん罹患リスクには幼年期の栄養が関与する可能性が考えられており、身長は幼年期の栄養状態を反映する指標ともみなされる<sup>20)</sup>。

運動習慣に関しては、閉経後の場合、運動により体重を減らして肥満を改善し乳がん罹患リスクを低下させることが期待される<sup>21)</sup>。また、若年期の激しい運動は、月経開始を遅らせて、ホルモン環境を変化させ、乳がん罹患リスクに影響を与える可能性も指摘されている。

このように、体格や運動習慣に関するリスクファクターは、妊娠・出産に関するリスクファクターと同じくホルモン環境と密接な関連があり、これらの研究結果もメカニズム研究に一定の根拠を与えるものと思われる。さらに、乳がん予防という観点から見ると、減量や運動は有効な一次予防対策となる可能性がある。

### 3. 食事要因に関するリスクファクター

欧米の研究で関連の可能性が示唆されている食事要因は飲酒である。飲酒による女性ホルモン値上昇や葉酸代謝への影響が関与していることが示唆されている。日本での知見は少ないが、閉経後女性で、アルコール摂取量と血清エストロジオール値との有意な正の相関が示されている<sup>22)</sup>。

近年の健康志向の影響で特に注目されているのは、大豆製品に含まれる植物エストロゲンの一種、イソフラボンの抗エストロゲン作用による乳がん予防の可能性である。大豆製品摂取が血清女性ホルモン値を変動させるとの報告があり<sup>23)</sup>、最近のコホート研究ではイソフラボン摂取と乳がん罹患リスク低下との関連も示されている<sup>24)</sup>。しかしながら、乳がん罹患リスク評価に関する研究報告は未だ少なく、不明な点が多い。また、イソフラボンを多量に摂取することによる有害作用の心配もある。

健康志向という点では、欧米では脂肪性食品への関心が高い。しかしながら、実際には脂肪摂取と乳がん罹患リスクとの関連の大きさは小さく、確定したリスクファクターとはみなされていない<sup>25)</sup>。日本でも、主に症例対照研究によって脂肪摂取と乳がん罹患リスクとの関連が調べられてきたが、いずれの研究でも有意な関連は認められていない。最新のコホート研究<sup>26)</sup>で、魚油や長鎖脂肪酸摂取と乳がん罹患リスク低下との関連が示されたが、大豆製品同様、研究報告が少なくはっきりしない。

このように、食事要因に関しては、今のところリスクファクターとして確定されたものはほとんどない。しかしながら、確定されたりスクファクターである閉経後の肥満は、一部、食生活を反映したものであり、閉経前後の食事パターンが乳がん罹患リスクに関与する可能性は十分考えられる。

### 4. 乳がん家族歴について

母または姉妹の乳がんの既往(乳がん家族歴)が乳がん罹患リスクを高めることは、これまで多く

の研究で一致して示されてきた。相対危険度は、1.5 から 3.0 の範囲であり、この値は、日本でも欧米でもほぼ同じである<sup>27)</sup>。また、筆者らの症例対照研究では、50 歳以上(高年群)に比べ、49 歳以下(若年群)では、乳がん家族歴を有する者のリスクが目立って高かった<sup>13)</sup>。乳がんには家族集積例も知られており、今後、乳がん家族歴に関するリスク評価研究は、*BRCA1*, *BRCA2* などの遺伝子変異と関連づけて行われていくことになると思われる。

### 5. 良性乳腺疾患の既往について

良性乳腺疾患の既往が乳がん罹患リスクを高めることは、筆者らの研究を含めて日本のいくつかの研究で一致して示されている<sup>28)29)</sup>。また、良性乳腺疾患を組織型に分けて乳がん罹患リスクを評価すると、良性乳腺疾患のうちでも、増殖性病変や異型病変を有する場合のみリスクが上昇しており、非増殖性病変の場合にはリスクの増減は認められない。尚、日本の研究では、サンプル数に制約があるため、欧米の研究に比べリスクの信頼区間の幅が広く、値がやや不安定である。「良性乳腺疾患と乳がんとの関連」は病理学でも取り上げられる領域であり、また、臨床の場で、良性乳腺疾患の患者をフォローする際にも有用な情報である。

### 再び記述疫学

疫学の教科書にはきちんと書かれていないが、筆者は、分析疫学研究の後には、記述疫学へ戻るべきだと考えている。仮説を導くもとなった記述疫学的特徴が、分析疫学研究で検証されたりスクファクターによって矛盾なく説明されることを確かめる必要がある。説明できない場合は、仮説や分析疫学研究の結果を疑ってみるべきであると思われる。

筆者らは、1959 年から 1997 年までの宮城県の乳がん罹患率データを解析して出生年ごとの乳がん罹患リスクを算出し(記述疫学)、これを出生年毎の妊娠・出産などのライフスタイル因子(リスクファクター)の分布と対比した<sup>30)</sup>。図 4 に示した

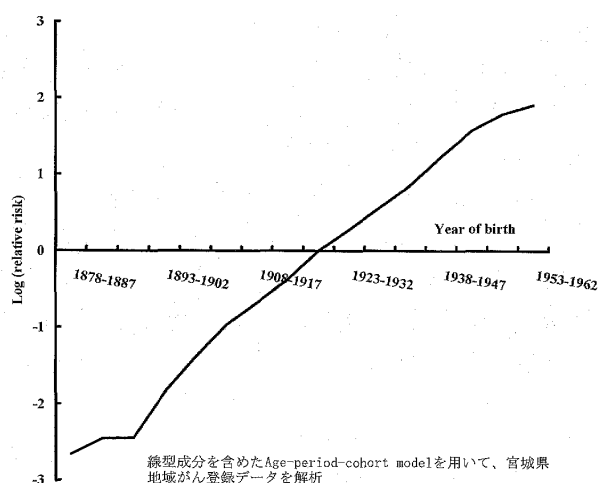


図4. 世代別乳癌罹患リスク（宮城）：文献 30 による

ように最近の世代ほど生涯乳がん罹患リスクは高くなってきており、リスクファクター分布は、世代別乳がん罹患リスクとほぼ平行に推移していた（表 2）。特に、授乳歴の動向は特徴的であり、授乳は乳がんの重要なリスクファクターである可能性がある。このように、実際の乳がん罹患動向は、妊娠・出産に関するリスクファクター分布によって矛盾なく説明され、これらのリスクファクターの確からしさが明らかとなった。

### これからの乳がんの疫学研究

がんの発生要因は、一般に環境要因・生活習慣要因と遺伝子要因の 2 つに分けられるが、日本の

乳がん増加に寄与してきたのは、前者の方であろう。数十年の罹患動向観察期間内に遺伝子変異が急増するとは考えにくい。また、これまで分析疫学研究で検証されてきたリスクファクターもほとんどが前者である。北欧で行われた双生児研究でも、“inherited genetic factor”に限ってはあがあるが、乳がんでは遺伝要因の関与する割合は 27% であり、環境要因・生活習慣要因が、より重要であることを示唆している<sup>31)</sup>。

しかしながら、近年のがん遺伝子や遺伝子多型発見の流れの中で、曝露要因として遺伝子を加えた分析疫学研究（分子疫学）が行われるようになってきた。疫学では、これまで「メカニズム解明を目標としない」ことが原則であったが、遺伝子情報を加えた分子疫学研究では、環境要因・遺伝子要因それぞれの作用メカニズムに踏み込まなければならない。従来と違った視点が必要となってきた。乳がんの分子疫学研究の先駆けは、アメリカの B.E. Henderson らによる「CYP17 polymorphism と乳がんリスクとの関連の研究」である<sup>32)</sup>。彼らは、A2 allele をもつ者で乳がん罹患リスクが高く、CYP17 がエストロゲン代謝と関連のあることを示し、これ以後、日本でも乳がんの分子疫学研究が行われるようになってきた<sup>33)34)</sup>。日本での研究では、サンプル数やコントロールの選択法等が異なるため、必ずしも一致した結果は得られていないが、今後の研究で一定の

表 2. 妊娠・出産などのライフスタイル因子の推移

因子	出生年 (Year of birth)					
	1926	1931	1936	1941	1946	1951
平均初潮年齢 (歳)	15.7	15.9	15.0	14.6	14.0	13.6
初潮年齢 16 歳以上の割合 (%)	50.2	54.7	30.7	18.9	10.4	5.9
平均初産年齢 (歳)	24.5	24.3	24.4	24.3	24.1	24.0
初産年齢 30 歳以上の割合 (%)	7.8	6.4	4.9	4.9	5.2	7.6
平均出産回数 (回)	3.2	2.7	2.5	2.4	2.4	2.4
出産歴なしの割合 (%)	2.0	1.4	2.9	2.7	3.0	3.4
授乳のみの割合 (%)*	74.3	64.4	47.7	32.7	19.8	14.8

\*全出産を通じての割合  
宮城県がん予防対策特別調査による。

傾向が明らかになるものと思われる。

このように、分子疫学は、環境要因・生活習慣要因と遺伝子要因の交互作用を明らかにすることを目的としており、今後、メカニズム解明において重要な役割を果たすものと思われる。

## おわりに

近年の分子疫学の動向は疫学における新たな研究の方向を示している。筆者も、遺伝子という新たな知識を得た以上、今後の研究に取り入れていくべきだと考えている。しかしながら、疫学研究そのものの成否は、これまで同様、記述疫学データをどのように解釈し、仮説を立てるかに係っている。記述疫学は予防対策を立てる上でも必須であり、その価値や重要性は今後も変わらないと思われる。

## 文 献

- 1) Last, J.M.: A Dictionary of Epidemiology (International Epidemiological Association), Oxford University Press, New York, 1983, p 32-33
- 2) 宮城県新生物レジストリー：宮城県のがん 1993-1997, 宮城県対がん協会, 仙台, 2001
- 3) The research group for population-based cancer registration in Japan: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1995: Estimates based on data from nine population-based cancer registries, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **30**, 318-321, 2000
- 4) The research group for population-based cancer registration in Japan: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1998: Estimates based on data from 12 population-based cancer registries, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **33**, 241-245, 2003
- 5) Parkin, D.M., Whelan, S.L., Ferlay, J., Teppo, L., Thomas, D.B.: Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII, IARC Scientific Publications, Lyon, 2002
- 6) Clemmesen, J.: Carcinoma of the breast. Symposium I. Results from statistical research, *Br. J. Radiol.*, **21**, 583-590, 1948
- 7) Hill, A.B.: The environment and disease; Association or causation?, *Proc. R. Soc. Med.*, **58**, 295-300, 1965
- 8) Hankinson, S., Hunter, D.: Breast Cancer, Adami, H.-O., Hunter, D., Trichopoulos, D., Textbook of Cancer Epidemiology. Oxford University Press, Oxford, 2002, p 307
- 9) Tamakoshi, K., Yatsuya, H., Wakai, K., Suzuki, S., Nishio, K., Lin, Y., Niwa, Y., Kondo, T., Yamamoto, A., Tokudome, S., Toyoshima, H., Tamakoshi, A. for the JACC Study Group: Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: Results of the JACC study, *Cancer Sci.*, **96**, 57-62, 2005
- 10) Nagata, C., Hu, Y.-H., Shimizu, H.: Effects of menstrual and reproductive factors on the risk of breast cancer: Meta-analysis of the case-control studies in Japan, *Jpn. J. Cancer Res.*, **86**, 910-915, 1995
- 11) Collaborative group on hormonal factors in breast cancer: Breast cancer and breast feeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease, *Lancet*, **360**, 187-195, 2002
- 12) Martin, R.M., Middleton, N., Gunnell, D., Owen, C.G., Smith, G.D.: Breast-feeding and cancer: The Boyd Orr cohort and a systematic review with meta-analysis, *J. Natl. Cancer Inst.*, **97**, 1446-1457, 2005
- 13) Minami, Y., Ohuchi, N., Fukao, A., Hisamichi, S.: Risk factors for breast cancer: A case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi Prefecture, Japan, *Breast Cancer Res. Treat.*, **44**, 225-233, 1997
- 14) 宮城県がん予防対策特別調査報告書, 宮城県, 1993, p 46
- 15) Pike, M.C., Krailo, M.D., Henderson, B.E., Casagrande, J.T., Hoel, D.G.: 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer, *Nature*, **303**, 767-770, 1983
- 16) Hirose, K., Tajima, K., Hamajima, N., Takezaki, T., Inoue, M., Kuroishi, T., Miura, S., Tokudome, S.: Effect of body size on breast-cancer risk among Japanese women, *Int. J. Cancer*, **80**, 349-355, 1999



- 17) Kuriyama, S., Tsubono, Y., Hozawa, A., Shimazu, T., Suzuki, Y., Koizumi, Y., Suzuki, Y., Ohmori, K., Nishino, Y., Tsuji, I.: Obesity and risk of cancer in Japan, *Int. J. Cancer*, **113**, 148-157, 2005
- 18) Hu, Y.-H., Nagata, C., Shimizu, H., Kaneda, N., Kashiki, Y.: Association of body mass index, physical activity, and reproductive histories with breast cancer: a case-control study in Gifu, Japan, *Breast Cancer Res. Treat.*, **43**, 65-72, 1997
- 19) Hirose, K., Tajima, K., Hamajima, N., Inoue, M., Takezaki, T., Kuroishi, T., Yoshida, M., Tokudome, S.: A large-scale, hospital-based case-control study of risk factors of breast cancer according to menopausal status. *Jpn. J. Cancer Res.*, **86**, 146-154, 1995
- 20) Willett, W.: *Nutritional Epidemiology*, Oxford University Press, New York, 1990, p 311-340
- 21) Hirose, K., Hamajima, N., Takezaki, T., Miura, S., Tajima, K.: Physical exercise reduces risk of breast cancer in Japanese women, *Cancer Sci.*, **94**, 193-199, 2003
- 22) Nagata, C., Kabuto, M., Takatsuka, N., Shimizu, H.: Associations of alcohol, height, and reproductive factors with serum hormone concentrations in postmenopausal Japanese women, *Breast Cancer Res. Treat.*, **44**, 235-241, 1997
- 23) Nagata, C., Takatsuka, N., Inaba, S., Kawakami, N., Shimizu, H.: Effect of soymilk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women, *J. Natl. Cancer Inst.*, **90**, 1830-1835, 1998
- 24) Yamamoto, S., Sobue, T., Kobayashi, M., Sasaki, S., Tsugane, S.: Soy, Isoflavones, and breast cancer risk in Japan, *J. Natl. Cancer Inst.*, **95**, 906-913, 2003
- 25) Hunter, D.J., Spiegelman, D., Adami, H.-O., Beeson, L., van den Brandt, P.A., Folsom, A.R., Fraser, G.E., Goldbohm, R.A., Graham, S., Howe, G.R., Kushi, L.H., Marshall, J.R., McDermott, A., Miller, A.B., Speizer, F.E., Wolk, A., Yaun, S.-S., Willett, W.: Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer—a pooled analysis, *N. Engl. J. Med.*, **334**, 356-361, 1996
- 26) Wakai, K., Tamakoshi, K., Date, C., Fukui, M., Suzuki, S., Lin, Y., Niwa, Y., Nishio, K., Yatsuya, H., Kondo, T., Tokudome, S., Yamamoto, A., Toyoshima, H., Tamakoshi, A. and for the JACC study group: Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: A prospective study in Japan, *Cancer Sci.*, **96**, 590-599, 2005
- 27) Pharoah, P.D.P., Day, N.E., Duffy, S., Easton, D.F., Ponder, B.A.J.: Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis, *Int. J. Cancer*, **71**, 800-809, 1997
- 28) Nomura, Y., Tashiro, H., Katsuda, Y.: Benign breast disease as a breast cancer risk in Japanese women, *Jpn. J. Cancer Res.*, **84**, 938-944, 1993
- 29) Minami, Y., Ohuchi, N., Taeda, Y., Takano, A., Fukao, A., Satomi, S., Hisamichi, S.: Risk of breast cancer in Japanese women with benign breast disease, *Jpn. J. Cancer Res.*, **90**, 600-606, 1999
- 30) Minami, Y., Tsubono, Y., Nishino, Y., Ohuchi, N., Shibuya, D., Hisamichi, S.: The increase of female breast cancer incidence in Japan: emergence of birth cohort effect, *Int. J. Cancer*, **108**, 901-906, 2004
- 31) Lichtenstein, P., Holm, N.V., Verkasalo, P.K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Pukkala, E., Skytthe, A., Hemminki, K.: Environmental and heritable factors in the causation of cancer, *N. Engl. J. Med.*, **343**, 78-85, 2000
- 32) Feigelson, H.S., Coetzee, G.A., Kolonel, L.N., Ross, R.K., Henderson, B.E.: A polymorphism in the *CYP17* gene increases the risk of breast cancer, *Cancer Res.*, **57**, 1063-1065, 1997
- 33) Miyoshi, Y., Iwao, N., Ikeda, N., Egawa, C., Noguchi, S.: Genetic polymorphism in *CYP17* and breast cancer risk in Japanese women, *Eur. J. Cancer*, **36**, 2375-2379, 2000
- 34) Hamajima, N., Iwata, H., Obata, Y., Matsuo, K., Mizutani, M., Iwase, T., Miura, S., Okuma, K., Ohashi, K., Tajima, K.: No association of the 5'promoter region polymorphism of *CYP17* with breast cancer risk in Japan, *Jpn. J. Cancer Res.*, **91**, 880-885, 2000